



#2

0410

0500

10-21-01

PATENT  
2185-0577P

## IN THE U.S. PATENT AND TRADEMARK OFFICE

Applicant: Naoyuki TAKANO et al. Conf.: UNKNOWN  
Appl. No.: 09/971,929 Group: UNKNOWN  
Filed: October 9, 2001 Examiner: UNKNOWN  
For: PROCESS FOR PRODUCING AN AMIDE COMPOUND

L E T T E R

Assistant Commissioner for Patents  
Washington, DC 20231

October 19, 2001

Sir:

Under the provisions of 35 U.S.C. § 119 and 37 C.F.R. § 1.55(a), the applicant(s) hereby claim(s) the right of priority based on the following application(s):

<u>Country</u>	<u>Application No.</u>	<u>Filed</u>
JAPAN	2000-310626	October 11, 2000

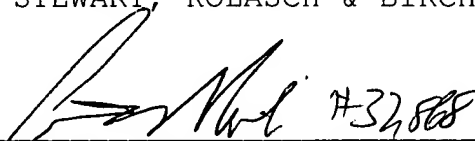
A certified copy of the above-noted application(s) is(are) attached hereto.

If necessary, the Commissioner is hereby authorized in this, concurrent, and future replies, to charge payment or credit any overpayment to Deposit Account No. 02-2448 for any additional fee required under 37 C.F.R. §§ 1.16 or 1.17; particularly, extension of time fees.

Respectfully submitted,

BIRCH, STEWART, KOLASCH &amp; BIRCH, LLP

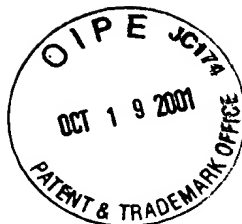
By

  
Raymond C. Stewart, #21,066

gf  
RCS/ETP/las  
2185-0577P

P.O. Box 747  
Falls Church, VA 22040-0747  
(703) 205-8000

Attachment



日本国特許庁  
JAPAN PATENT OFFICE

Takano et al  
091971,929  
Filed Oct. 9, 2001

BSKB, LLP  
(703) 205-8000  
2185-05770  
1 of 1

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office

出願年月日

Date of Application:

2000年10月11日

出願番号

Application Number:

特願2000-310626

出願人

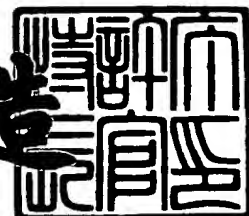
Applicant(s):

住友化学工業株式会社  
日本メジフィジックス株式会社

2001年 9月21日

特許庁長官  
Commissioner,  
Japan Patent Office

及川耕造



出証番号 出証特2001-3087446

【書類名】 特許願

【整理番号】 P152095

【提出日】 平成12年10月11日

【あて先】 特許庁長官殿

【国際特許分類】 C07C237/00

【発明者】

【住所又は居所】 大阪府高槻市塚原2丁目10番1号 住友化学工業株式会社内

【氏名】 高野 尚之

【発明者】

【住所又は居所】 千葉県袖ヶ浦市北袖3番地1 日本メジフィジックス株式会社内

【氏名】 中村 大作

【特許出願人】

【識別番号】 000002093

【氏名又は名称】 住友化学工業株式会社

【特許出願人】

【識別番号】 000230250

【氏名又は名称】 日本メジフィジックス株式会社

【代理人】

【識別番号】 100093285

【弁理士】

【氏名又は名称】 久保山 隆

【電話番号】 06-6220-3405

【選任した代理人】

【識別番号】 100094477

【弁理士】

【氏名又は名称】 神野 直美

【電話番号】 06-6220-3405

【選任した代理人】

【識別番号】 100113000

【弁理士】

【氏名又は名称】 中山 亨

【電話番号】 06-6220-3405

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 010238

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 要約書 1

【包括委任状番号】 9903380

【プルーフの要否】 要

【書類名】 明細書

【発明の名称】 アミド化合物の製造方法

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

アミノ基を有する化合物とポリアミノポリカルボン酸の無水物を、該ポリアミノポリカルボン酸の存在下に反応させることを特徴とするアミド化合物の製造方法。

【請求項 2】

アミノ基を有する化合物が、タンパク質、ペプチド、アミノ酸、アミノ糖またはアミン類である請求項 1 に記載のアミド化合物の製造方法。

【請求項 3】

アミノ糖が、アミノオリゴ糖またはアミノオリゴ糖の還元末端還元体である請求項 2 に記載のアミド化合物の製造方法。

【請求項 4】

アミノオリゴ糖の分子量が 500～2000 である請求項 3 に記載のアミド化合物の製造方法。

【請求項 5】

分子量 500～2000 のアミノオリゴ糖が、キトサンオリゴ糖またはガラクトサミノオリゴ糖である請求項 4 に記載のアミド化合物の製造方法。

【請求項 6】

キトサンオリゴ糖が、キトサン 3～10 糖である請求項 5 に記載のアミド化合物の製造方法。

【請求項 7】

ガラクトサミノオリゴ糖が、ガラクトサミン 3～10 糖である請求項 5 に記載のアミド化合物の製造方法。

【請求項 8】

ポリアミノポリカルボン酸が、エチレンジアミン四酢酸、ジエチレントリアミン五酢酸または 1, 4, 7, 10-テトラアザシクロデカン-1, 4, 7, 10-四酢酸である請求項 1 に記載のアミド化合物の製造方法。

【請求項 9】

ポリアミノポリカルボン酸の無水物を、アミノ基を有する化合物と該ポリアミノポリカルボン酸の混合物中へ添加する請求項 1 に記載のアミド化合物の製造方法。

【請求項 1 0】

アミノ基を有する化合物とポリアミノポリカルボン酸の無水物を、該ポリアミノポリカルボン酸へ添加する請求項 1 に記載のアミド化合物の製造方法。

【請求項 1 1】

アミノ基を有する化合物とポリアミノカルボン酸の無水物を、該ポリアミノポリカルボン酸へ並行して同時に添加する請求項 1 0 に記載のアミド化合物の製造方法。

【請求項 1 2】

溶媒の存在下に反応を実施する請求項 1 に記載のアミド化合物の製造方法。

【請求項 1 3】

溶媒が、水および有機溶媒からなる群から選ばれる少なくとも 1 種である請求項 1 2 に記載のアミド化合物の製造方法。

【請求項 1 4】

溶媒が水である請求項 1 3 に記載のアミド化合物の製造方法。

【請求項 1 5】

塩基の存在下に反応を実施する請求項 1 に記載のアミド化合物の製造方法。

【発明の詳細な説明】

【0 0 0 1】

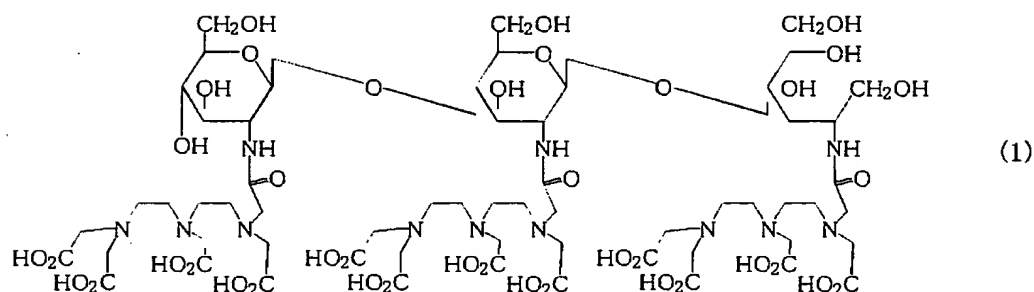
【発明の属する技術分野】

本発明は、アミド化合物の製造方法に関する。

【0 0 0 2】

【従来の技術】

ポリアミノポリカルボン酸のアミド化合物は、医農薬等の中間体等として有用である。例えば下記式（1）



で示されるアミド化合物は、放射性または常磁性の金属元素と錯体化させることにより、画像診断剤として用いることができる。

### 【0003】

従来、アミノ基を有する化合物とポリアミノポリカルボン酸とのアミド化合物の製造方法としては、アミノ基を有する化合物としてヒト血清アルブミンを用いた方法 (Int. J. Appl. Rad. Isot., 33, 327 (1982)) が知られている。かかる方法は、ヒト血清アルブミンとポリアミノポリカルボン酸の無水物を反応させるものであるが、固体のヒト血清アルブミンと固体のポリアミノポリカルボン酸の無水物を混合して、該混合物を H e p e s 緩衝液中に素早く溶解させるという手法を取っていること、さらに特殊な緩衝液を用いていることから、工業的に容易に実施可能な方法とは言えなかった。

### 【0004】

#### 【発明が解決しようとする課題】

このような状況の下、本発明者らは、工業的に容易に実施可能で、特殊な緩衝液を用いないアミド化合物の製造方法について検討したところ、アミノ基を有する化合物とポリアミノポリカルボン酸の無水物を、該ポリアミノポリカルボン酸の存在下に反応させることにより、特殊な緩衝液を用いることなく、工業的に実施可能な操作で、目的とするアミド化合物を製造することができることを見出し、本発明に至った。

### 【0005】

#### 【課題を解決するための手段】

すなわち本発明は、アミノ基を有する化合物とポリアミノポリカルボン酸の無水物を、該ポリアミノポリカルボン酸の存在下に反応させることを特徴とするアミド化合物の製造方法を提供するものである。

## 【0006】

## 【発明の実施の形態】

以下、本発明を詳細に説明する。

本発明に用いられるアミノ基を有する化合物は、その分子内に1つまたは2つ以上のアミノ基を有する有機化合物であれば特に限定されず、例えばタンパク、ペプチド、アミノ酸、アミノ糖、アミン類等が挙げられる。

## 【0007】

タンパクとしては、例えば血清アルブミン、フィブリノーゲン等の血液タンパク、例えばガラクトシル血清アルブミン等の修飾タンパク、例えばアミラーゼ、ペプシン等の酵素、例えばIgG、その断片のFab、Fab'等の免疫抗体、例えば甲状腺刺激ホルモン、成長ホルモン等のホルモン、例えばプロラミン、グルテリン等の単純タンパク等が挙げられる。

## 【0008】

ペプチドとしては、例えばPyr-Lyr-Arg-Pro-Ser-Gln-Arg-Ser-Lys-Tyr-Leu、D-Phe-octreotide、ポリリシン等の合成ペプチド、例えばオキトシン、ブラジキニン等のホルモン、例えばバリノマイシン、コリスチン等の抗生物質等が挙げられる。

## 【0009】

アミノ酸としては、例えばアラニン、ロイシン、リシン等の $\alpha$ -アミノ酸、例えば $\beta$ -アラニン、イソセリン等の $\beta$ -アミノ酸、例えば $\gamma$ -アミノ酪酸、4-アミノ-3-ヒドロキシ酪酸等の $\gamma$ -アミノ酸、例えば $\delta$ -アミノ吉草酸、 $\delta$ -アミノレブリン酸等の $\delta$ -アミノ酸等が挙げられる。

## 【0010】

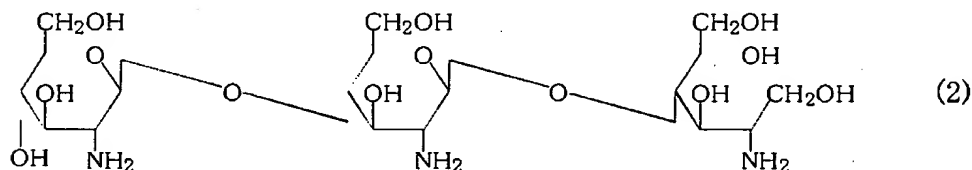
アミノ糖としては、例えばグルコサミン、ガラクトサミン等の単糖、例えばこれらグルコサミン、ガラクトサミン等の重合体であるアミノオリゴ糖、これらアミノオリゴ糖の糖鎖の還元末端が還元された還元末端還元体等が挙げられる。

## 【0011】

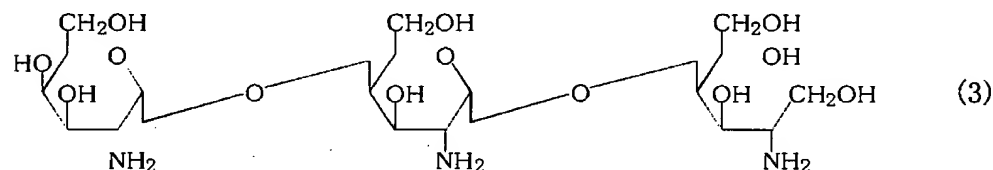
アミノオリゴ糖としては、例えばその分子量が500~2000のものが挙げられ、かかる分子量が500~2000のアミノオリゴ糖としては、例えば構成



単糖の繰返し単位が3～10であるキトサン3～10糖等のキトサンオリゴ糖、例えば構成単糖の繰返し単位が3～10であるガラクトサミン3～10糖等のガラクトサミンオリゴ糖等が挙げられる。また、アミノオリゴ糖の糖鎖の還元末端が還元されたアミノオリゴ糖としては、例えば下記式(2)



で示されるキトサン3糖の還元末端還元体、下記式(3)



で示されるガラクトサミン3糖の還元末端還元体等が挙げられる。

#### 【0012】

アミン類としては、例えばアニリン、4-メチルアニリン、4-オクチルアニリン、エチルアミン、n-プロピルアミン、イソプロピルアミン、n-ブチルアミン、sec-ブチルアミン、イソブチルアミン、tert-ブチルアミン、n-オクチルアミン、n-デシルアミン、(1-ナフチルメチル)アミン、N-メチルアニリン、N-メチル-4-エチルアニリン、N-メチル-4-オクチルアニリン、ジエチルアミン、N-エチル-N-プロピルアミン等のモノアミン類、例えばエチレンジアミン、ダンシルエチレンジアミン、ダンシルヘキサメチレンジアミン、N-(1-ナフチル)エチレンジアミン、1-ナフタレンスルホニルエチレンジアミン、ヘキサメチレンジアミン、フェニレンジアミン等のジアミン類、ジエチレントリアミン等のトリアミン類等が挙げられる。

#### 【0013】

かかるアミノ基を有する化合物は、そのまま用いてもよいし、例えば後述する溶媒に溶解もしくは懸濁させて、溶液もしくは懸濁液として用いてもよい。また、アミノ基を有する化合物として、該アミノ基を有する化合物と例えば塩酸、硫酸等の鉱酸との塩を用いることもできる。該塩を用いる場合は、例えば該塩とアルカリを予め混合して、遊離のアミノ基に変換するか、反応系中にアルカリを加

えて、該塩を遊離のアミノ基に変換することが好ましい。

【0014】

ポリアミノポリカルボン酸の無水物としては、例えばエチレンジアミン四酢酸二無水物、エチレンジアミン四酢酸一無水物、ジエチレントリアミン五酢酸二無水物、ジエチレントリアミン五酢酸一無水物、1, 4, 7, 10-テトラアザシクロドデカン-1, 4, 7, 10-四酢酸二無水物、1, 4, 7, 10-テトラアザシクロドデカン-1, 4, 7, 10-四酢酸一無水物等のその分子内に二つ以上のアミノ基および一つ以上の酸無水物骨格を有するものが挙げられる。

かかるポリアミノポリカルボン酸の無水物のうち、ポリアミノポリカルボン酸の一无水物は、例えば該ポリアミノポリカルボン酸の二無水物に、水を加えて一方の無水物骨格を加水分解したものをを用いてもよい。

【0015】

ポリアミノポリカルボン酸の無水物の使用量は、特に制限されず、目的とするアミド化合物、その用途、製造コスト等に応じて適宜選択すればよい。例えばアミノ基を有する化合物中のアミノ基がすべてアミド化された化合物を目的とする場合には、該アミノ基を有する化合物中のアミノ基に対して、ポリアミノポリカルボン酸の無水物は1モル倍以上用いることが好ましい。

【0016】

ポリアミノポリカルボン酸としては、例えばエチレンジアミン四酢酸、ジエチレントリアミン五酢酸、1, 4, 7, 10-テトラアザシクロドデカン-1, 4, 7, 10-四酢酸等のその分子内に二つ以上のアミノ基および二つ以上のカルボキシル基を有するものが挙げられ、本反応においては、反応に用いたポリアミノポリカルボン酸の無水物に対応したポリアミノポリカルボン酸が用いられる。かかるポリアミノポリカルボン酸は、上記ポリアミノポリカルボン酸無水物を通常の方法により加水分解したものをを用いてもよい。

【0017】

かかるポリアミノポリカルボン酸は、そのまま用いてもよいし、例えば水酸化ナトリウム等のアルカリ金属水酸化物、水酸化マグネシウム等のアルカリ土類金属水酸化物等のアルカリ水溶液と混合して、予めポリアミノポリカルボン酸のア

ルカリ金属塩、ポリアミノポリカルボン酸のアルカリ土類金属塩等のカルボン酸金属塩として用いてもよい。

## 【0018】

ポリアミノポリカルボン酸の使用量は、ポリアミノポリカルボン酸の無水物に対して、通常0.1モル倍以上である。その上限は特にはないが、多すぎると経済的に不利になりやすいため、実用的には、ポリアミノポリカルボン酸の無水物に対して、5モル倍以下である。

## 【0019】

反応温度は、通常0℃～反応液の還流温度である。

## 【0020】

本発明は、アミノ基を有する化合物とポリアミノポリカルボン酸の無水物を、該ポリアミノポリカルボン酸の存在下に反応させるものであり、通常ポリアミノポリカルボン酸へ、アミノ基を有する化合物およびポリアミノポリカルボン酸の無水物を加えることにより実施される。アミノ基を有する化合物とポリアミノポリカルボン酸の無水物は、並行して同時にポリアミノポリカルボン酸へ添加してもよい。アミノ基を有する化合物とポリアミノポリカルボン酸の無水物を並行して同時に添加する場合、両者の添加が同時に終了するようにしてもよいし、両者のうちのいずれか一方の添加が他方の添加よりも先に終了するようにしてもよい。後者の場合、アミノ基を有する化合物の添加が、ポリアミノポリカルボン酸の無水物の添加よりも先に終了するようにした方が目的とするアミド化合物の収率向上という点で好ましい。かかる添加は、連続的でもよいし、間欠的でもよい。

## 【0021】

本反応は、無溶媒で行なってもよいが、反応液の液物性の面で、通常は溶媒の存在下に実施される。溶媒としては、例えば水および有機溶媒の単独もしくは混合溶媒が挙げられる。

## 【0022】

有機溶媒としては、例えばエタノール、イソプロパノール、n-ブタノール、ジエチレングリコールモノメチルエーテル等のアルコール系溶媒、例えばアセトニトリル、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等の非プロト

ン性極性溶媒、例えばジエチルエーテル、メチル-*tert*-ブチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル系溶媒、例えばアセトン、メチルエチルケトン、メチルイソブチルケトン等のケトン系溶媒、例えばトルエン、キシレン等の芳香族炭化水素系溶媒、例えばジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルム、四塩化炭素、クロロベンゼン、ジクロロベンゼン等のハロゲン化炭化水素系溶媒等が挙げられる。かかる有機溶媒は、それぞれ単独で用いてもよいし、混合して用いてもよい。

## 【0023】

有機溶媒は、予めアミノ基を有する化合物、ポリアミノポリカルボン酸無水物またはポリアミノポリカルボン酸に加えておいてもよい。水は、予めアミノ基を有する化合物またはポリアミノポリカルボン酸に加えておいてもよいが、ポリアミノポリカルボン酸無水物と混合すると、該無水物の加水分解反応が進行する恐れがあるため、ポリアミノポリカルボン酸の無水物には予め加えないことが望ましい。

## 【0024】

かかる溶媒の使用量は特に制限されないが、あまり多すぎると容積効率が悪くなるため、実用的にはアミノ基を有する化合物に対して、100重量倍以下である。

## 【0025】

本反応は、塩基の存在下で行なうことにより、さらにスムーズに反応を進行させることができる。塩基としては、例えば水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等のアルカリ金属水酸化物、例えば水酸化カルシウム、水酸化マグネシウム等のアルカリ土類金属水酸化物、例えば炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等のアルカリ金属炭酸塩、例えば炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム等のアルカリ金属炭酸水素塩等の無機塩基、例えばトリエチルアミン、ピリジン等の有機塩基が挙げられる。かかる塩基の使用量は特に制限されないが、あまり多いと経済的に不利になりやすいため、実用的にはポリアミノポリカルボン酸の無水物に対して、50モル倍以下である。なお、かかる塩基は、予めアミノ基を有する化合物やポリアミノポリカルボン酸に加えておいてもよい。

## 【0026】

水を溶媒に用いる場合には、反応液のpHを弱酸性～アルカリ性領域に保持しながら反応を実施することが、目的物の収率向上という点で好ましい。pH範囲としては、pH5～14の範囲が好ましく、pH6～10の範囲がより好ましい。この場合には、例えば上記した無機塩基を反応液に加えて、反応液のpH範囲を上記範囲に調整しながら反応を実施すればよい。

## 【0027】

例えばエチレンジアミン四酢酸二無水物、ジエチレントリアミン五酢酸二無水物等のその分子内に2つ以上の無水物骨格を有するポリアミノポリカルボン酸の無水物を用いた場合であって、該無水物骨格のうちの一つがアミノ基を有する化合物と反応し、残りの無水物骨格が加水分解されたアミド化合物を目的化合物とするときには、有機溶媒を反応溶媒として、加水分解に必要な水を反応系中に共存させて反応を実施するか、水を反応溶媒として反応を実施すればよい。特に、水を反応溶媒とした場合は、アミド化反応と無水物骨格の開環反応を同時に行なうことができるので、好ましい。水を反応溶媒とした場合、反応時の反応液のpHを弱酸性～アルカリ性領域とすることが好ましく、pH範囲としては、pH5～14の範囲が好ましく、pH6～10の範囲がより好ましい。

## 【0028】

反応終了後、必要に応じて精製処理することにより、目的とするアミド化合物を取り出すことができる。

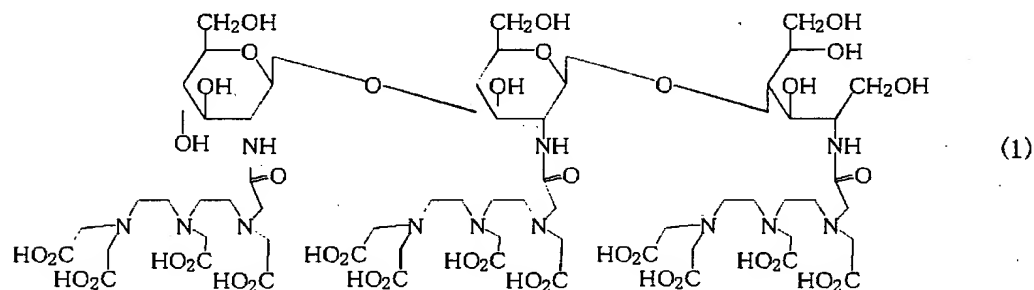
なお、塩基の存在下に反応を実施した場合には、該アミド化合物中のカルボン酸部位が、該塩基と塩を形成したアミド化合物が得られることがある。

## 【0029】

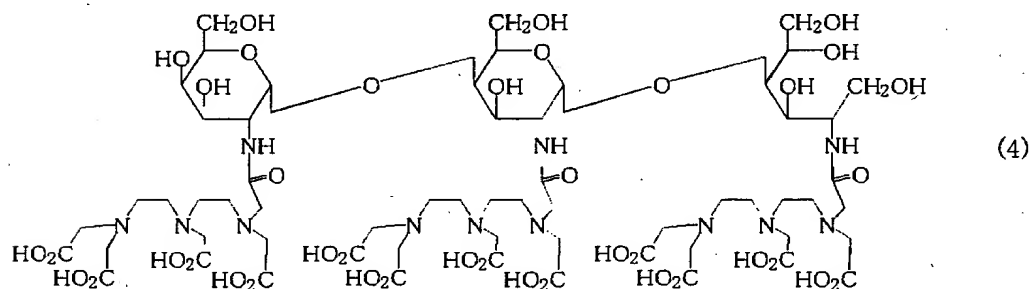
アミノ基を有する化合物が、その分子内にさらに水酸基を有する場合には、ポリアミノポリカルボン酸無水物が、該水酸基と反応してエステル化物を生じることがある。該エステル化物が生じたときには、反応終了後、反応液を、弱アルカリ性、例えばpH8～10に調整し、該エステル化物を加水分解した後、目的物を取り出すことが好ましい。

## 【0030】

かくして得られるアミド化合物としては、例えばヒト血清アルブミン—ジエチレントリアミン五酢酸結合体、ガラクトシル血清アルブミン—ジエチレントリアミン五酢酸結合体、D-Phe-octreotide—ジエチレントリアミン五酢酸結合体、下記式(1)



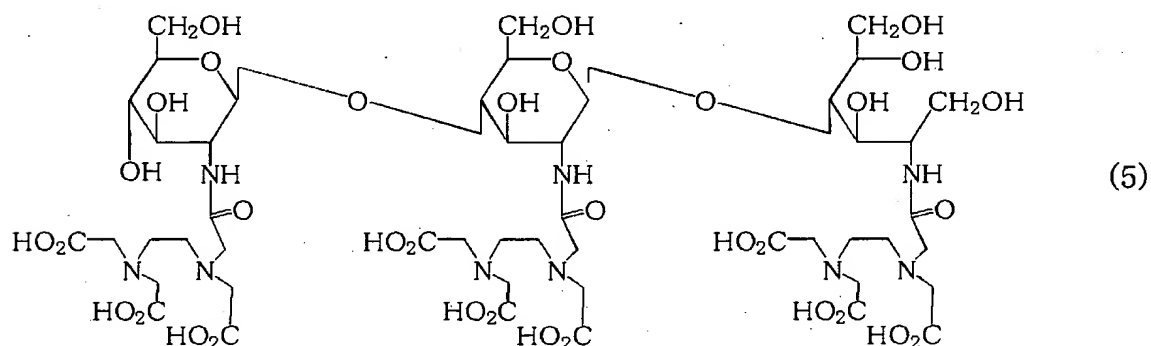
で示されるアミド化合物、下記式(4)



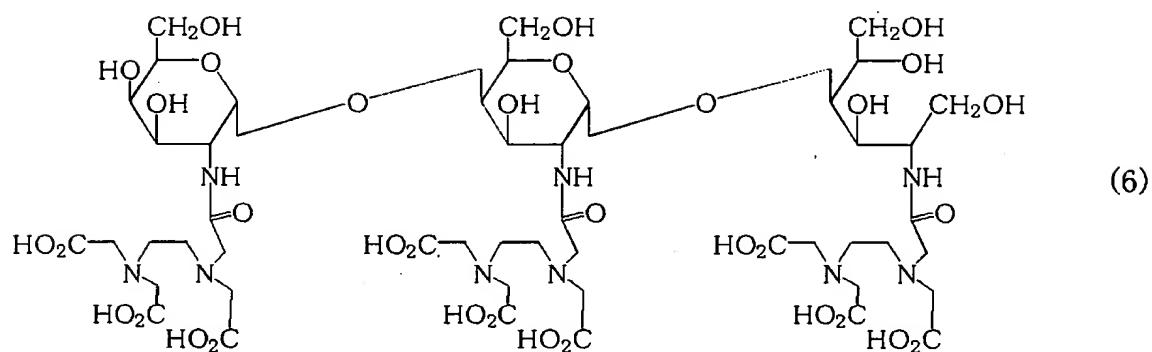
で示されるアミド化合物、

【0031】

下記式(5)



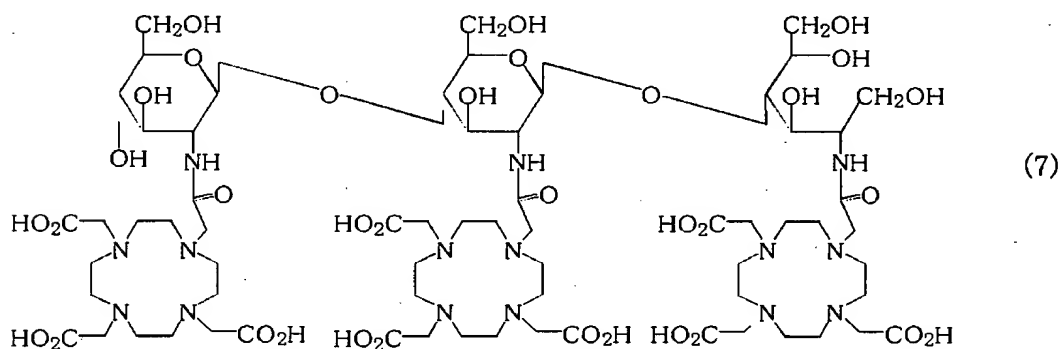
で示されるアミド化合物、下記式(6)



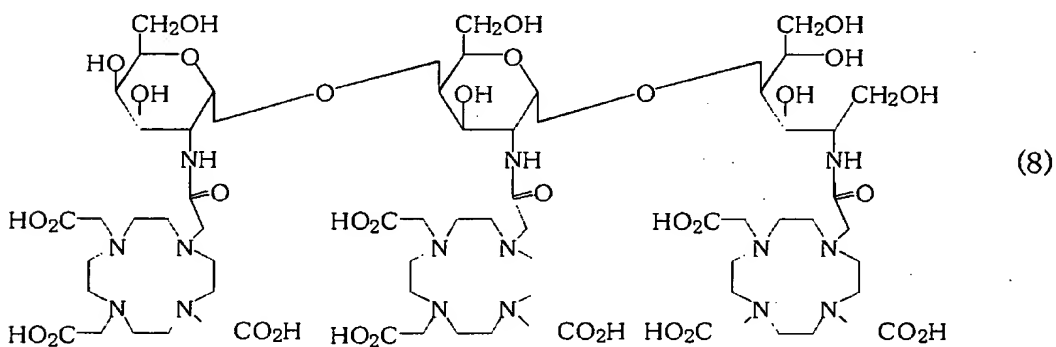
で示されるアミド化合物、

【0032】

下記式 (7)



で示されるアミド化合物、下記式 (8)



で示されるアミド化合物、

【0033】

N-(フェニルカルバモイルメチル) ジエチレントリアミン-N, N', N' ', N' '-四酢酸、N-(4-オクチルフェニルカルバモイルメチル) エチレンジアミン-N, N', N'-三酢酸、N-(4-オクチルフェニルカルバモイルメチル) ジエチレントリアミン-N, N', N' ', N' '-四酢酸、N-[ (6-ダンシルアミノヘキシル) カルバモイルメチル ] ジエチレントリアミン-N

、 $N'$ 、 $N''$ 、 $N'''$ －四酢酸、 $N$ 、 $N''$ －ビス（フェニルカルバモイルメチル）ジエチレントリアミン－ $N$ 、 $N'$ 、 $N''$ －三酢酸等が挙げられる。

【 0 0 3 4 】

かかるアミド化合物は、例えば放射性もしくは常磁性金属元素を配位させ、必要に応じて精製処理を行なうことにより、画像診断剤に導くことができる。

【 0 0 3 5 】

【発明の効果】

本発明によれば、画像診断剤等の製造中間体として有用なアミド化合物を、工業的に実施可能な方法により製造することが可能となる。

【 0 0 3 6 】

【実施例】

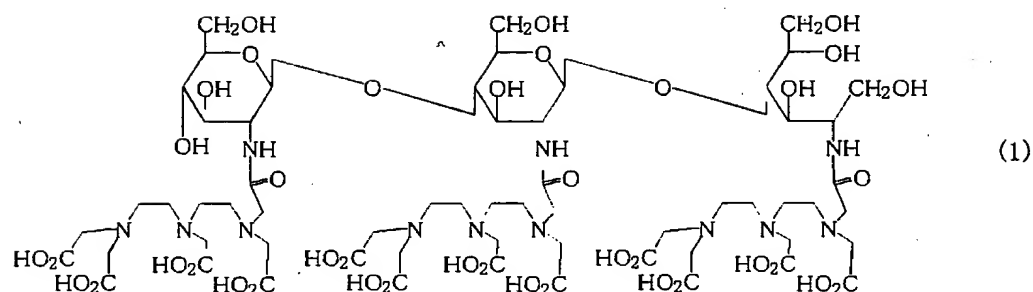
以下、実施例により本発明をさらに詳細に説明するが、本発明はこれら実施例に限定されない。

【 0 0 3 7 】

実施例 1

還流装置、攪拌装置および温度計を備えた 5 0 0 m L 五つ口セパラブルフラスコに、1 6 重量%水酸化ナトリウム水溶液 1 3 1 g を仕込み、内温 8 0 °C に昇温した。キトサン 3 糖の還元末端還元体の塩酸塩 3 g およびジエチレントリアミン五酢酸 2 8 . 6 g を加えた後、同温度で、ジエチレントリアミン五酢酸二無水物 2 7 . 5 g を少量ずつ連続的に加えた。同温度で 1 時間攪拌、保持した後、3 0 重量%水酸化ナトリウム水溶液 3 1 g を加えて、反応液の p H を 9 とした。同温度で 1 時間攪拌、保持した後、室温まで冷却した。高速液体クロマトグラフィにより分析したところ、目的とする下記式（1）





で示されるアミド化合物の収率は57.6%であった。

### 【0038】

#### 実施例2

還流装置、攪拌装置および温度計を備えた500mL五つ口セパラブルフラスコに、室温で17重量%水酸化ナトリウム水溶液50gおよびジエチレントリアミン五酢酸28.8gを加え、内温80℃に昇温した。同温度で、25重量%水酸化ナトリウム水溶液10gを加えた後、キトサン3糖の還元末端還元体の塩酸塩3gを14重量%水酸化ナトリウム水溶液66gに溶解させた溶液とジエチレントリアミン五酢酸二無水物27.4gを、並行して同時に添加した。ここで、キトサン3糖の還元末端還元体溶液は25分かけて、ジエチレントリアミン五酢酸二無水物は30分かけて、それぞれ連続的に添加した。この間の反応液のpHは、6.9～7.5の範囲であった。添加終了後、同温度で1時間攪拌、保持し、25重量%水酸化ナトリウム水溶液36gを加え、反応液のpHを9とした。同温度で1時間攪拌、保持した後、室温まで冷却した。高速液体クロマトグラフィにより分析したところ、目的とする上記式(1)で示されるアミド化合物の収率は80.2%であった。

### 【0039】

#### 実施例3

還流装置、攪拌装置および温度計を備えた500mL五つ口セパラブルフラスコに、室温で20重量%水酸化ナトリウム水溶液78gおよびジエチレントリアミン五酢酸51.7gを加え、内温80℃に昇温した。同温度で、25重量%水酸化ナトリウム水溶液19gを加えた後、キトサン3糖の還元末端還元体の塩酸塩3gを16重量%水酸化ナトリウム水溶液57gに溶解させた溶液とジエチレントリアミン五酢酸二無水物27.5gを、並行して同時に添加した。ここで、キ

トサン 3 糖の還元末端還元体溶液は 2 5 分かけて、ジエチレントリアミン五酢酸二無水物は 3 0 分かけて、それぞれ連続的に添加した。この間の反応液の pH は、7. 0 ~ 7. 5 の範囲であった。添加終了後、同温度で 1 時間攪拌、保持し、2 5 重量%水酸化ナトリウム水溶液 4 4 g を加え、反応液の pH を 9 とした。同温度で 1 時間攪拌、保持し、室温まで冷却した。高速液体クロマトグラフィにより分析したところ、目的とする上記式 (1) で示されるアミド化合物の収率は 8 2. 1 % であった。

## 【 0 0 4 0 】

## 比較参考例 1

還流装置、攪拌装置および温度計を備えた 5 0 0 m L 五つ口セパラブルフラスコに、室温でキトサン 3 糖の還元末端還元体 3 g および 1 6 重量%水酸化ナトリウム水溶液 6 7 g を加え、内温 8 0 °C に昇温した。同温度で、ジエチレントリアミン五酢酸二無水物 2 7. 7 g を少量ずつ加えた後、同温度で 1 5 分攪拌、保持した。室温まで冷却し、高速液体クロマトグラフィにより分析したところ、目的とする上記式 (1) で示されるアミド化合物の収率は 4 5. 2 % であった。

## 【 0 0 4 1 】

## 実施例 4

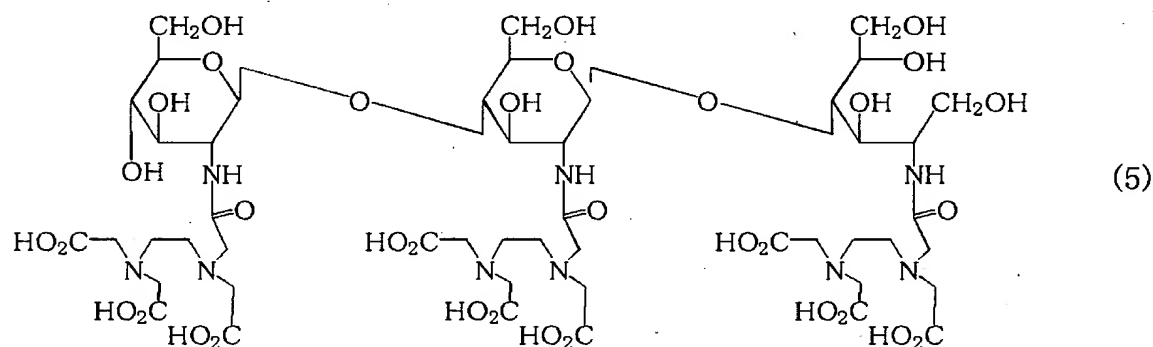
還流装置、攪拌装置および温度計を備えた 5 0 0 m L 五つ口セパラブルフラスコに、室温で、2 5 重量%水酸化ナトリウム水溶液 4 5 g、1, 4 - ジオキサン 4 0 g およびジエチレントリアミン五酢酸 2 8. 7 g を加え、内温 7 3 °C に昇温した。同温度で、キトサン 3 糖の還元末端還元体の塩酸塩 3 g を 1 6 重量%水酸化ナトリウム水溶液 5 7 g に溶解させた溶液と、ジエチレントリアミン五酢酸二無水物 2 7. 2 g を、並行して同時に添加した。ここで、キトサン 3 糖の還元末端還元体溶液は、2 5 分かけて、ジエチレントリアミン五酢酸二無水物は、3 0 分かけて、それぞれ連続的に添加した。この間の反応液の pH は、7. 0 ~ 7. 6 の範囲であった。添加終了後、同温度で 3 0 分攪拌、保持し、2 5 重量%水酸化ナトリウム水溶液 2 7 g を加え、反応液の pH を 8 とした。同温度で、3 0 分攪拌、保持し、室温まで冷却した。高速液体クロマトグラフィにより分析したところ、目的とする上記式 (1) で示されるアミド化合物の収率は、6 7. 2 % であ

った。

【0042】

実施例 5

還流装置、攪拌装置および温度計を備えた 100 mL 四つ口フラスコに、室温で、キトサン 3 糖の還元末端還元体の塩酸塩 1 g、16 重量%水酸化ナトリウム水溶液 34 g およびエチレンジアミン四酢酸 7.2 g を加えた。内温 80℃ に昇温し、エチレンジアミン四酢酸二無水物 6.3 g を少量ずつ連続的に加えた。同温度で 30 分攪拌、保持した後、11 重量%水酸化ナトリウム水溶液 16 g を加え、反応液の pH を 9 とした。同温度で、30 分攪拌、保持した後、室温まで冷却した。高速液体クロマトグラフィにより分析したところ、目的とする下記式 (5)



で示されるアミド化合物を修正面積百分率値 51% で得た。LC/ESI 質量分析： $m/z = 1326.9$  ( $[M+H]^+$ )、 $m/z = 1324.9$  ( $[M-H]^+$ )

【0043】

実施例 6

還流装置、攪拌装置および温度計を備えた 200 mL 四つ口フラスコに、室温で、N,N-ジメチルホルムアミド（脱水产品）80 mL およびジエチレントリアミン五酢酸 6.6 g を加え、内温 75℃ に昇温した。同温度で、ジエチレントリアミン五酢酸二無水物 6.0 g を加え、同温度で 30 分攪拌、保持した後、該二無水物を一無水物にするため、水 0.3 g を少量ずつ加えた。同温度で、さらに 1 時間攪拌、保持した後、4-オクチルアニリン 3.5 g を 10 分かけて滴下した。同温度で 1 時間攪拌、保持し、不溶物を濾別した濾液を濃縮し、粗結晶 11。

8 g を得た。該粗結晶を、高速液体クロマトグラフィ分析し、目的とする N - ( 4 - オクチルフェニルカルバモイルメチル) ジエチレントリアミン - N, N' , N' ' , N' ' - 四酢酸が得られたことを確認した ( 修正面積百分率値 : 9 4 . 3 % ) 。

【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 工業的に容易にアミド化合物を製造する方法を提供すること。

【解決手段】 アミノ基を有する化合物とポリアミノポリカルボン酸の無水物を、  
該ポリアミノポリカルボン酸の存在下に反応させることを特徴とするアミド化合物の製造方法。

【選択図】 なし

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号 [000002093]

1. 変更年月日	1990年 8月28日
[変更理由]	新規登録
住 所	大阪府大阪市中央区北浜4丁目5番33号
氏 名	住友化学工業株式会社



特2000-310626

出 願 人 履 歷 情 報

識別番号 [000230250]

1. 変更年月日	1990年 8月29日
[変更理由]	新規登録
住 所	兵庫県西宮市六湛寺町9番8号
氏 名	日本メジフィジックス株式会社